

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL CÁNCER DE MAMA
EN PACIENTES MENORES DE 40 AÑOS**

POR

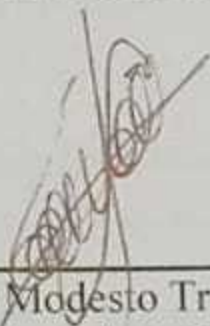
DRA. DEBANHI GABRIELA BARRIOS ALMAGUER

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

FEBRERO 2021

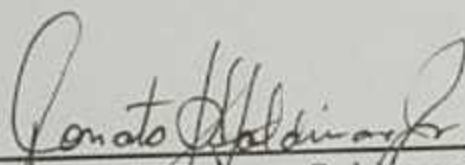
PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES MENORES DE 40 AÑOS

Aprobación de la Tesis:



Dr. med. Emilio Modesto Treviño Salinas
Director de tesis

Profesor adscrito al Departamento de Ginecología y Obstetricia



Dr. med. Donato Saldivar Rodríguez
Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia



Dra. Sci. Geraldina Guerrero González
Coordinadora de Investigación
Departamento de Ginecología y Obstetricia



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Autónoma de Nuevo León y al Hospital Universitario por ser la institución en la que he llevado mi formación profesional. Así como a nuestras pacientes que sin ellas nuestro aprendizaje no habría sido posible.

Al Departamento de Ginecología y Obstetricia por la Práctica y el aprendizaje.

A mi asesor el Dr. Emilio Modesto Treviño Salinas por su apoyo y disponibilidad brindada.

A nuestros maestros de ginecología y obstetricia y mis compañeros residentes por su apoyo y enseñanzas a lo largo de nuestra residencia.

Agradezco a mis padres, mi familia y amigos por su apoyo incondicional y comprensión.

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a Dios, a mis padres Julio Cesar Barrios Sánchez y Rosa Margarita Almaguer Pecina y mi tía Blanca Imelda Almaguer Pecina.

TABLA DE CONTENIDO

CAPÍTULO I. RESUMEN	1
CAPÍTULO II. INTRODUCCIÓN	3
CAPÍTULO III. MARCO TEÓRICO	5
CAPÍTULO IV. JUSTIFICACIÓN.....	25
CAPÍTULO V. OBJETIVOS.....	26
CAPÍTULO VI. MATERIAL Y MÉTODOS	27
CAPÍTULO VII. RESULTADOS	35
CAPÍTULO VIII. DISCUSIÓN.....	39
CAPÍTULO IX. CONCLUSIÓN.....	48
CAPÍTULO X. REFERENCIAS	50
CAPÍTULO XI. ANEXOS.....	59
CAPÍTULO XII. ABSTRACT.....	61
CAPÍTULO XIII. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	63

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características basales de las pacientes.	35
Tabla 2. Sintomatología al diagnóstico de las pacientes.	36
Tabla 3. Métodos de diagnóstico por imagen	36
Tabla 4. Características histopatológicas e inmunohistoquímicas del adenocarcinoma de mama de las pacientes.....	37
Tabla 5. Presentación clínica y abordaje terapéutico de las pacientes.....	38

CAPÍTULO I.

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama es el más frecuente en las mujeres representando el 25% del total de causas de cáncer. En el caso del cáncer de mama las “pacientes jóvenes” son mujeres diagnosticadas antes de los 40 años, aunque su incidencia es rara. La identificación de pacientes jóvenes es clínicamente importante ya que ese grupo de edad presenta ciertas diferencias biológicas y a menudo requiere un manejo especial. Típicamente, el cáncer de mama en mujeres jóvenes tiene un curso más agresivo, un pronóstico menos favorable y peores tasas de supervivencia en comparación con las mujeres mayores

Objetivo: Determinar características clínicas de cáncer de mama en pacientes jóvenes.

Material y métodos: Se realizó un estudio de tipo observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo de pacientes entre 20 y 40 años con diagnóstico de cáncer de mama en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de enero de 2015 a octubre de 2020. Se excluyeron pacientes atendidas en otra institución o con expediente clínico incompleto. Se almacenaron los datos recabados en un archivo de Excel en el cual se agruparon las pacientes por edad y se obtuvieron datos como antecedentes heredofamiliares de patología oncológica, IMC, número de embarazos, en caso de haber presentado embarazo, si practicaron o no lactancia materna, síntomas clínicos, método diagnóstico de imagen, diagnóstico histológico, estadio clínico, marcadores de

inmunohistoquímica, si presentaban metástasis al momento de diagnóstico y tratamiento.

Resultados: Se identificaron 63 pacientes (expedientes) con cáncer de mama entre 20 y 40 años, con una media de edad de 35.7 años. El principal síntoma de las pacientes fue la autopercepción de un nódulo en la mama, en el 95.2% de las pacientes. La mayoría de las pacientes fueron diagnosticadas por medio de mamografía (93.7%), mientras que 71.4% requirieron el uso del ultrasonido-. El tipo de adenocarcinoma más frecuente fue ductal infiltrante en 57 (90.5%), y el fenotipo más frecuente en esta población fue luminal A en 31 (49.2%), seguido del triple negativo en 18 (28.6%). La mayoría de las pacientes fueron identificadas en estadio clínico II (47.6%) o III (44.4%) y el abordaje terapéutico más empleado fue quimioterapia neoadyuvante y cirugía en 54 (85.7%).

Conclusiones: La presentación clínica del cáncer de mama en mujeres menores de 40 años en nuestro centro fue en estadios avanzados, y asociado con un alto porcentaje de metástasis (50.8%). El fenotipo luminal A fue el más frecuente.

Palabras claves: Cáncer de mama temprano; mujeres jóvenes; cáncer de mama

CAPÍTULO II.

INTRODUCCIÓN.

El cáncer es la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo con 14 millones de casos nuevos y más de 8 millones de muertes relacionadas con el cáncer en 2012(1).

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo, representando el 25% del total de causas de cáncer. En el caso del cáncer de mama las “pacientes jóvenes” son mujeres diagnosticadas antes de los 40 años, aunque su incidencia es rara ya que generalmente afecta a mujeres mayores de 50 años. La identificación de pacientes jóvenes es clínicamente importante ya que ese grupo de edad presenta ciertas diferencias biológicas y a menudo requiere un manejo especial. Típicamente, el cáncer de mama en mujeres jóvenes tiene un curso más agresivo, un pronóstico menos favorable y peores tasas de supervivencia en comparación con las mujeres mayores (2).

La detección precoz del cáncer es el objetivo para mejorar el pronóstico y la supervivencia de esos casos y sigue siendo la piedra angular del control del cáncer de mama. Son múltiples los factores de riesgo, pero en las mujeres jóvenes se deben tener algunas consideraciones especiales, las mujeres con antecedentes familiares que puedan sugerir una predisposición genética a cáncer de mama deben evaluar su riesgo por un genetista clínico (3).

Los factores asociados a una exposición prolongada a estrógenos endógenos, como una menarquia precoz, una menopausia tardía y mayor edad al momento de tener el primer parto son los factores de riesgo más importantes del cáncer de mama. Sin embargo, en las mujeres en este grupo de pacientes estos factores podrían no estar presentes, además se pueden presentar otros factores a considerar al momento de ofrecer un tratamiento como: la preservación de la fertilidad, la posibilidad de tener un embarazo posteriormente, el estigma social y de pareja (3,4).

En la población mexicana se ha identificado que la edad de diagnóstico de cáncer de mama es 10 años menor comparado con la población europea y anglosajona, por lo que es importante conocer las características clínicas y la evolución en nuestra población (4).

CAPÍTULO III.

MARCO TEÓRICO.

Epidemiología

La incidencia de cáncer de mama ha aumentado en el mundo debido a la mayor esperanza de vida, el aumento de la urbanización y la adopción de estilos de vida occidentales. Es el cáncer diagnosticado más frecuentemente descartando el de piel, representa uno de cada 3 cánceres diagnosticados en mujeres en Estados Unidos y la causa principal de muerte por cáncer en todo el mundo (5)(6).

El cáncer de mama se considera una enfermedad del envejecimiento, sin embargo del 5 al 7 % de las pacientes diagnosticadas son menores de 40 años en países desarrollados. En regiones menos desarrolladas, donde la población es más joven y no es sometida a exámenes de detección de rutina como en África y Medio Oriente, una mayor proporción de pacientes son diagnosticadas por debajo de los 40 años alcanzando hasta el 20% (1,2).

Se ha sugerido que la edad es un factor pronóstico independiente, sin embargo, ahora se considera controvertido. El cáncer de mama en pacientes

jóvenes es probablemente más agresivo, y es más frecuente que se presente en estadios más avanzados, ya sea por el subtipo biológico más agresivo o debido a un bajo índice de sospecha y retraso en el diagnóstico. Esto puede resultar en más recurrencias loco-regionales y metástasis a distancia y traducirse a su vez con pobres resultados en cuanto al tratamiento en pacientes jóvenes con cáncer de mama (1,7).

En América Latina, el cáncer de mama es la primera neoplasia más común en mujeres. La incidencia en la región es de 27 casos por 100,000 mujeres, lo que representa 14% de las defunciones anuales por esta causa (8). En México a partir del 2006 ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasia maligna en mujeres de 25 años o más y ha desplazado al cáncer cérvico uterino (4). Durante las últimas décadas se ha presentado un aumento en el número de casos y se estima que en el 2020 habrá 16 500 casos nuevos. Durante el 2017, 24 de cada 100 egresos hospitalarios por cáncer en la población de 20 años o más fueron por cáncer de mama, lo que lo ubica como la principal causa de egreso hospitalario por tumores malignos en México (9).

En el 2019 la tasa de letalidad por cáncer de mama fue de 1.5 por cada 100 egresos hospitalarios en las mujeres de 20 años o más (9).

En el 2018 se registraron 314 499 defunciones por tumores malignos y de estas 7 257 resultaron por cáncer de mama, lo cual equivale al 16% del total de defunciones por tumores malignos (9).

Aproximadamente 10,000 mujeres menores de 40 años son diagnosticadas con cáncer de mama por año en EUA. El aumento de los casos de cáncer de mama en pacientes jóvenes es muy importante porque el comportamiento de estos tumores es generalmente más agresivo en comparación con las pacientes mayores (10).

El cáncer de mama en pacientes jóvenes no parece estar directamente relacionado con occidentalización del estilo de vida, donde una correlación débil se encuentra entre el nivel socioeconómicos del país y desarrollo temprano de cáncer de mama. Los factores genéticos pueden jugar un papel en afectar las tasas de cáncer de mama de inicio temprano en diferentes áreas, aunque su papel por sí solo no puede explicar la variación internacional de riesgo, los factores hormonales pueden variar en diferentes poblaciones, razas y etnias (7).

Sin embargo, se cree que la mayor parte de la variación en el riesgo se debe a la exposición ambiental y a ciertos factores de riesgo. Los estudios en migrantes enfatizan aún más esta hipótesis, la frecuencia de los cánceres

tienden a aumentar después de la migración a países de baja a alta incidencia, especialmente si ocurre en etapas tempranas (7).

Factores de riesgo

Los factores de riesgo conocidos para el cáncer de mama son los siguientes (7,11):

Género: Es 100 veces más frecuente en sexo femenino.

Edad: El riesgo de cáncer de mama aumenta con la edad, alcanzando su punto máximo en la sexta década de vida. Entre 20 y 34 años la incidencia es del 2% y se eleva al 24% en edades de 55 a 64 años, posteriormente el riesgo cae en 6% para las mujeres mayores de 85 años.

Origen étnico: La raza caucásica tiene las tasas más altas de cáncer de mama, manteniéndose como el cáncer más frecuente en mujeres de todos los grupos étnicos. Las mujeres negras tienen mayor incidencia de cáncer de mama de inicio temprano y mayores tasas de enfermedad triple negativo. Las mujeres con ascendencia judía ashkenazi tienen mayor probabilidad de mutaciones de BRCA 1 y BCRA2.

Obesidad, dieta y actividad física: Muchos estudios mostraron un resultado favorable del ejercicio con respecto al cáncer de mama. En general, una revisión sistemática de 76 estudios sobre el tema informó que el 53% de los estudios confirmó un efecto protector, el 37 % informó una reducción de riesgo significativa y el 10 % no pudo mostrar una correlación. En cuanto a obesidad el Nurses' Health Study mostró cerca de 50% de mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas que consumen una dieta alta en grasas animales VS mujeres con una dieta alta en grasas vegetales. Datos experimentales y humanos muestran que la dieta mediterránea rica en aceite extra virgen se asocia con menor riesgo de cáncer de mama. En contraste con las mujeres postmenopáusicas un alto IMC parece ser protector en el grupo premenopáusico.

El Nurses' Health Study informó que un aumento de peso de 10 kg en el periodo postmenopáusico se asoció con un riesgo relativo de 1.18 de desarrollar cáncer de mama. Las mujeres con IMC superior a 33 kg/m² tienen un riesgo mayor comparadas con mujeres de peso ideal.

Estatura alta: Se ha observado un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama a mayor estatura. Los estudios de casos y controles han demostrado que el peso al nacer, la tasa de crecimiento en la infancia y la estatura alcanzada son factores de riesgo para cáncer de mama premenopáusico. Se ha observado un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama a mayor estatura. Se ha postulado que la influencias prenatales incluidas hormonas y factores de

crecimiento pueden alterar el riesgo, sin embargo tales correlaciones serían muy difíciles de medir.

Factores reproductivos: La exposición más larga al medio hormonal endógeno se asocia con mayor riesgo. Inicio temprano de la menarquia (12 años) y la menopausia tardía (55 años) se vinculan con mayor riesgo. Por cada año de menopausia tardía el riesgo aumenta un 1% y por cada dos años de retraso del inicio de la menarquia el riesgo se reduce en un 10 %. Nuliparidad y edad tardía al primer embarazo (30 años) y la infertilidad también han demostrado relación con el aumento del riesgo. La multiparidad se asocia con una disminución del riesgo, así como la lactancia materna, con una reducción del 4.3 % por cada 12 meses de lactancia materna.

Anticonceptivos orales (ACO's): tres grandes series, incluyendo el Nurses' Health Study no lograron demostrar una relación adversa entre el uso de ACO's y un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama.

Antecedentes familiares: el nivel de riesgo depende de la cantidad de parientes, el grado de cercanía y la edad de inicio de la enfermedad en las mujeres afectadas. La presencia de cáncer de mama en una pariente premenopáusica debe alertar la predisposición genética. El riesgo se duplica cuando una pariente de primer grado es afectada y se triplica si existen dos familiares de primer grado con diagnóstico de cáncer de mama.

Síndromes de cáncer hereditario de mama: menos del 10 % de los cánceres de mama y el 15% de los ováricos se asocian con mutaciones genéticas hereditarias conocidas. Actualmente la mayoría de los síndromes hereditarios de cáncer de mama están ligados a mutaciones del tipo 1 de cáncer de mama y la susceptibilidad de dos genes también confirmados como BRCA 1 y BRCA 2. Las mutaciones del gen homólogo de la fosfatasa tensina (PTEN), así como la proteína p53 identificadas en los síndromes de Cowden y de Li-Fraumeni, también se vinculan con la susceptibilidad de cáncer de mama.

Mutaciones BRCA1/BRCA 2: las mutaciones están ligadas a síndromes hereditarios de ca de mama y de ovarios. Aproximadamente 5% de los casos de cáncer de mama ocurren debido a estas mutaciones de la línea germinal. Estos genes se heredan de forma autosómica dominante. Los portadores de BRCA 1/BRCA 2 tienen una penetrancia alta de cáncer de mama hasta de 85% a la edad de 70 años. Los tumores de tipo basal o triple negativo se observan con mayor frecuencia en las pacientes que tienen mutaciones del gen BRCA1. Las lesiones luminales A/B son más frecuentes en la población con mutaciones de BRCA 2. En cuanto al diagnóstico a edad temprana del inicio de cáncer de mama, tener varios familiares con cáncer de ovario o mama y un diagnóstico personal de cáncer de ovario o cáncer de mama de tipo basal o triple negativo están entre las razones para considerar la evaluación genética.

Antecedentes personales de cáncer de mama: los antecedentes de carcinoma ductal in situ o carcinoma invasor aumentan el riesgo de desarrollar

cáncer de mama contralateral. Con una tasa de 0.5-1% por año después del diagnóstico.

Hiperplasia atípica: la proliferación del epitelio ductal o lobulillar con atipia celular produce un aumento del riesgo relativo de desarrollar cáncer de mama.

Carcinoma lobulillar in situ: el riesgo estimado es del 30 al 40 % y depende de la edad de diagnóstico.

Estilo de vida: La falta de actividad física, el consumo de alcohol, el hábito tabáquico, la alta ingestión de grasas y alimentos procesados y el comer carnes rojas se han vinculado con el desarrollo de cáncer de mama. El trabajo nocturno se ha correlacionado con el riesgo de cáncer de mama.

Exposición a radiación: la radiación ionizante se encuentra directamente relacionada con el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Las pacientes con mutaciones deletéreas de BRCA1/BRCA 2 pueden ser más propensas.

El papel de los factores de riesgo en cáncer de mama en mujeres jóvenes es menos claro. Estudios que involucran a esta categoría de pacientes con cáncer de mama generalmente se ven obstaculizados por pequeños tamaños de muestra (7,11).

Patología del cáncer de mama.

El cáncer de mama se presenta con mayor frecuencia en el cuadrante superior externo de la mama seguido por el central, superior interno, inferior externo y cuadrantes internos. La extensión regional más común en la cadena ganglionar axilar homolateral, y frecuentemente el primer sitio de metástasis son los nódulos más laterales al músculo pectoral menor (11).

En estadios tempranos este puede no causar ningún síntoma, por lo cual cuando se diagnostica de forma temprana es resultado de estudios de cribado precoces (12).

Los síntomas que se pueden presentar en neoplasias de mama son: el desarrollo de un nódulo en mama de nueva aparición, cambios en la morfología o tamaño de la mama, retracción o lesiones eccematosas del pezón, irregularidades en el contorno de la glándula, telorrea, alteraciones en piel, mastodinia, disminución de la movilidad de la extremidad superior derecha de la mama afectada, adenopatías axilares. En casos muy avanzados pueden presentarse linfedema astenia, anorexia disnea o fiebre (12).

El cáncer de mama se puede clasificar como ductal o lobulillar, y estos a su vez como in situ o invasor basándose en su citología y localización anatómica.

Carcinoma lobulillar in situ.

El cáncer lobulillar in situ es una proliferación que se centra en las unidades lobulillares ductales terminales y consta de células neoplásicas que llenan y expanden más del 50% de los acinos. Es común también la extensión pagetoide hacia los conductos terminales con crecimiento de células de carcinoma lobulillar in situ debajo del epitelio ductal (13).

El carcinoma lobulillar in situ suele ser un hallazgo incidental en una biopsia con aguja gruesa de mama o en una muestra de escisión quirúrgica dirigida a otra lesión. Se presenta predominantemente en mujeres premenopáusicas con edad media de diagnóstico de 49 y 50 años. Este puede ser o no precursor de cáncer de mama, con un riesgo relativo posterior al diagnóstico de 9 a 10 veces mayor que el resto de la población (13).

Carcinoma ductal in situ.

El cáncer ductal in situ se refiere a la proliferación de células malignas del sistema ductal de la mama, sin invasión del estroma, este es precursor inmediato de los cánceres de mama invasivos (14). Actualmente corresponde a un 20% a 30% de los casos diagnosticados de cáncer de mama. Se clasifican en tres grados, bien diferenciado, moderadamente diferenciado y poco diferenciado, se subclasifica el pobremente diferenciado como comedón, no comedón y micropapilar (14).

Cáncer de mama invasor.

Existe cuando células anormales de los lóbulos o los ductos se dividen en estrecha proximidad con tejido mamario. Las células neoplasias pueden

pasar a través de la mama para diseminarse al resto del cuerpo a través del sistema linfático o circulación sistémica. El cáncer que se ha extendido a diferentes órganos se denomina metastásico. El órgano de metástasis más común es el cerebro, seguido de hueso, pulmón e hígado (15).

Carcinoma lobulillar infiltrante.

Representa el 14% de los carcinomas de mama invasores existen variantes morfológicas comúnmente aceptadas. Los subtipos establecidos son, sólido, alveolar, pleomórfico y tubuloalveolar, estos pueden ser aislados o coexistir entre sí, a los cuales se les denomina mixtos (16).

Clásico: las células de este subtipo tienen pequeños núcleos distintivos descritos como en forma de lente, en algunas tinciones pueden dar al tumor la morfología clásica de células en anillo de sello. El patrón de crecimiento es distintivo formando arreglos lineales de células formando las llamadas “filas indias” (16).

Pleomórfico: Muestra un marcado pleomorfismo nuclear, estos tienen una naturaleza más agresiva y generalmente tienen un alto grado mitótico. El patrón de crecimiento es como el del patrón lobulillar clásico en muchos casos. Sin embargo la arquitectura es más mixta (16).

Alveolar: en este subtipo se forma un agregado de células neoplásicas con un patrón redondeado que imitan al carcinoma lobulillar in situ, aunque sin células basales mioepiteliales circundantes y membrana basal (16).

Sólido: en esta variante las células forman láminas y como tal puede imitar otras lesiones como por ejemplo linfomas. Comúnmente poseen alto grado nuclear (16).

Túbulo/lobular: es caracterizado por las características citológicas de un CLI incluidas las filas indias y las configuraciones en objetivo, pero difiere en cuanto a la presencia de túbulos de pequeño calibre (16).

Carcinoma ductal infiltrante.

Se origina en el sistema ductal de la mama se clasifica como infiltrante o invasor una vez que atraviesa la membrana basal (15,16).

Carcinoma medular.

Es una variante de ca invasor que presenta un discreto margen de tejido normal y tejido medular (15)

Carcinoma mucinoso.

Se conoce como coloide o amotinado, es poco común formado por células cancerosas productoras de moco (15).

Cáncer de mama inflamatorio.

Es poco común y de crecimiento rápido, en esta variante se bloquean los conductos linfáticos o los canales de la piel, lo cual produce una forma inflamatoria con hoyuelos o crestas (15).

Enfermedad de Paget

Este generalmente muestra cambios visibles en el pezón, sus síntomas incluyen erupciones rojas que involucran al pezón y que pueden extenderse hacia la piel. Es generalmente bilateral y su patogenia no está definida claramente (15).

Se clasifica en 5 subtipos tomando en cuenta la expresión de cuatro marcadores: receptores de estrógeno (ER) receptores de progesterona (PR) factor de crecimiento epidérmico humano -2 (HER 2 and Ki-67) (17):

- Luminal A: ER/PR + positivo HER 2 negativo/expresión baja Ki 67.
- Luminal B: ER y/o PR positivo, HER 2 negativo/alta expresión Ki 67.
- HER 2 positivo luminal B: ER y/o PR positivo, sobreexpresión HER 2/ Ki 67 negativo.
- No luminal HER 2 positivo: ER y PR ausentes / sobreexpresión HER 2.
- Triple negativo: ER y PR ausentes HER 2 negativo.

Tratamiento

El cáncer de mama es una enfermedad cuyo tratamiento está en constante evolución, lo que ha mejorado el pronóstico de las pacientes, se refiere a esto como medicina personalizada, estableciendo escenarios donde todas las ramas de la oncología con sus distintos enfoques confluyan para obtener el mejor resultado posible (8). El manejo óptimo locorregional y sistémico debe ser determinado por un equipo multidisciplinario para cada paciente con cáncer de mama, previo a iniciar cualquier terapia, incluyendo tratamiento quirúrgico (3).

Tratamiento quirúrgico

Las indicaciones de tratamiento quirúrgico en mujeres jóvenes y mayores son esencialmente las mismas, sin embargo, hay algunas situaciones de la terapéutica que requieren consideración especial. La mastectomía radical o manejo conservador más radioterapia permanece siendo el tratamiento estándar, independientemente de la edad provee la misma supervivencia a largo plazo que la mastectomía radical modificada en mujeres en estadio I-II, sin embargo conlleva en riesgo de una tasa alta de recurrencias locales (2,3,18). La evidencia disponible en mujeres jóvenes sugiere que la cirugía conservadora

seguida de radioterapia se asocia con una tasa aceptable de recurrencia local y supervivencia similar a la obtenida posterior a mastectomía (18).

Edad joven permanece como riesgo independiente de recurrencia locorregional posterior a tratamiento conservador para cáncer de mama intraductal e invasor a pesar del uso de terapias adyuvantes efectivas (3).

Debido a las expectativas específicas en este grupo de edad (preservación de la sexualidad y resultados estéticos) la cirugía conservadora deberá ofrecerse en las pacientes jóvenes como primera opción. No hay recomendaciones especiales en pacientes jóvenes para el manejo quirúrgico de ganglios axilares (2).

La mastectomía radical bilateral profiláctica y eventualmente ooforectomía es motivo de controversia, deberá discutirse en caso de disponibilidad de diagnóstico genético. No existe evidencia de beneficio en pacientes jóvenes que no sean portadoras de BRCA 1 con diagnóstico de cáncer de mama (2).

Radioterapia

Los efectos secundarios a largo plazo a órganos en riesgo son particularmente relevantes en mujeres jóvenes con su potencial supervivencia a largo plazo (18).

Las pacientes en las cuales se realizó cirugía conservadora deberán recibir radioterapia posterior, en caso de tumores mayores a 5 cm o metástasis de al menos 4 ganglios axilares. De acuerdo a las recomendaciones es también administrada en caso de metástasis en 1-3 ganglios en pacientes con cáncer de mama con fenotipo desfavorable (2).

La edad joven es uno de los factores de riesgo más importante para recurrencia posterior a tratamiento quirúrgico asociado con mayor riesgo de metástasis a distancia y muerte (3). La incidencia de recurrencias locales a 5 años se describe 3 veces más en pacientes menores de 40 años (3).

Radioterapia posterior la cirugía conservadora reduce la recurrencia local de un 19.5 a un 10.2% en pacientes con cáncer de mama menores de 40 años. Se ha demostrado que radiación adicional posterior tiene un beneficio absoluto mayor para el control local en pacientes jóvenes (menores de 40 años) (3).

Varios reportes indican alta recurrencia posterior a cirugía conservadora de mama para pacientes menores de 50 y tumores de alto grado. Existen varias hipótesis para explicar la relación de la edad en el control local. La primera de ellas es que las pacientes jóvenes tienen mayor tendencia a cáncer de mama HER 2 positivo y triple negativo, algunos estudios sugieren que este subtipo es

relativamente resistente a radioterapia posterior a tumorectomía. La segunda, mayor densidad mamaria, lo cual es más común en pacientes jóvenes, y pudiera ser factor de riesgo para recurrencia local (3).

Tratamiento sistémico adyuvante

El tratamiento sistémico adyuvante deberá ser valorado y administrado por un oncólogo médico, debido al grado de actualización necesario y las complicaciones y toxicidades que puedan relacionarse.

Todas las pacientes con ganglios positivos deberán recibir tratamiento sistémico a causa del alto riesgo de recaída. En pacientes con ganglios negativos se recomienda la administración de tratamiento adyuvante sistémico cuando existan alguna de las siguientes condiciones (19):

- Tumor mayor de 1 cm (más de 3 cm para histologías favorables como cáncer tubular y mucinoso) con receptores positivos y HER negativo (hormonoterapia con o sin quimioterapia).
- Tumor triple negativo mayor a 5 mm (quimioterapia).
- Tumor mayor a 5 mm con sobreexpresión del oncogen HER-2neu (quimioterapia más trastuzumab con o sin hormonoterapia).
- Firma genómica de alto riesgo de recurrencia (quimioterapia más hormonoterapia).

Considerar también tratamiento sistémico si alguna de las siguientes características está presente (19):

- Tumor de alto grado.
- Presencia de invasión linfovascular.
- Oncotipo diagnóstico con puntuación mayor a 25 o menores de 50 años con puntuación de 16 a 25 (19,20).

Quimioterapia

Las recomendaciones previas consideran la edad joven como un factor pronóstico desfavorable independiente. De acuerdo con las recomendaciones del 2013 y 2015, la edad no es un factor decisivo para quimioterapia adyuvante. La biología tumoral tiene influencia decisiva y las pacientes jóvenes reciben el mismo tipo de terapia que las pacientes mayores, así como el estadio de la enfermedad y comorbilidades (3).

En vista de la mayor esperanza de vida en pacientes jóvenes, se debe tener especial atención en cuanto a la toxicidad potencial a largo plazo, así como los cánceres secundarios, toxicidad cardiovascular, morbilidad ósea, cambios cognitivos y falla ovárica irreversible con infertilidad consecuente (3).

Terapia hormonal

La terapia hormonal tiene un fuerte papel en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama, así como en el tratamiento paliativo en la extensión de la enfermedad en mujeres con cáncer de mama que muestran expresión de receptores esteroideos. Sin embargo, no se recomienda terapia neoadyuvante en pacientes jóvenes a menos de que exista evidencia de beneficio (3).

Actualmente hay disponibles muchas opciones de tratamiento hormonal adyuvante en pacientes jóvenes con HR positivos. De acuerdo con el metaanálisis EBCTCG del 2011, 5 años de terapia con tamoxifeno comparado con ausencia de terapia hormonal está asociado con una reducción de recurrencia de cáncer de mama de un 39% (3), lo cual se traduce a una reducción de riesgo del 13 % a 15 años. El riesgo de mortalidad se reduce a un 30 %, lo cual se traduce a su vez en una reducción absoluta de mortalidad relacionada a cáncer de mama de un 9% (3,21).

Planteamiento del problema

En México el cáncer de mama es la neoplasia femenina más frecuente con una edad media de diagnóstico 10 años menor que la población de otros

países, lo que se traduce en una edad de presentación en promedio alrededor de los 51 años.

Por lo tanto, si la edad de diagnóstico en México es menor que en otras regiones, probablemente exista una considerable incidencia de cáncer de mama en pacientes menores de 40 años. Ya que los factores de riesgo y el comportamiento en dichas pacientes son diferentes en comparación con las de mayor edad, es importante asociar los factores de riesgo que puedan relacionarse con la edad de presentación, así como tipo patología más frecuente en este grupo de pacientes, su comportamiento clínico y respuesta al tratamiento (21).

CAPÍTULO IV.

JUSTIFICACIÓN

Conocer incidencia y características clínicas de las tumoraciones malignas de mama, así como los factores de riesgo relacionados en pacientes menores de 40 años debido al aumento de la incidencia de cáncer de mama en pacientes jóvenes y en relación con su evolución aparentemente más agresiva que en pacientes mayores.

CAPÍTULO V.

OBJETIVOS

Objetivo principal

- Determinar características clínicas de cáncer de mama en pacientes jóvenes.

Objetivos secundarios

- Identificar los síntomas presentes al momento del diagnóstico de cáncer de mama.
- Determinar los métodos de imagen utilizados en abordaje diagnóstico.
- Determinar el tipo histológico más frecuente de cáncer de mama en mujeres jóvenes.
- Verificar los receptores hormonales más frecuentes de cáncer de mama en pacientes jóvenes.
- Describir el estadio clínico más frecuente al momento del diagnóstico.
- Reportar el abordaje terapéutico empleado en las pacientes.

CAPÍTULO VI.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio de tipo observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo de pacientes entre 20 y 40 años con diagnóstico de cáncer de mama en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de enero de 2015 a octubre de 2020.

Criterios de selección

Se incluyeron mujeres de 20 a 40 años de edad con diagnóstico de tumor maligno de mama de 2015 a 2020, tratadas en el hospital “José Eleuterio González” con expediente completo. Se excluyeron expedientes clínicos incompletos.

Metodología

Se revisaron expedientes de pacientes con un rango de edad entre 20 a 40 años con diagnóstico de cáncer de mama tratadas en el hospital “José Eleuterio González” en el periodo que comprende de enero 2015 a octubre 2020, obteniendo datos como antecedentes heredofamiliares de patología oncológica,

IMC, número de embarazos, antecedente de práctica o no de lactancia materna, síntomas clínicos, método diagnóstico de imagen, diagnóstico histológico, estadio clínico, marcadores de inmunohistoquímica, metástasis al momento de diagnóstico y tratamiento.

Se incluyeron todas las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión a conveniencia del investigador durante el período experimental.

Variables de estudio

Variable	Definición	Categoría	Unidad de medida
Edad	Tiempo de vida de una persona u otro ser vivo desde su nacimiento.	Cuantitativa continua	Años
Antecedentes heredofamiliares de patología oncológica	Información sobre la salud de los familiares en primer y segundo grado.	Cualitativa nominal	Si No
Índice de masa corporal	Cálculo matemático en relación a la masa corporal y la talla que se utiliza para clasificar el estado ponderal de un individuo.	Cuantitativa continua	Kg/m ²
Embarazo	Periodo que transcurre entre la concepción y el parto	Cuantitativa discreta	Número
Lactancia	Alimentación con seno materno a producto recién nacido	Cualitativa nominal	Si No
Síntomas	Problema físico o mental que puede indicar una enfermedad	Cualitativa nominal	Tumoración en mama o axila. Cambios o lesiones en piel o pezón. Cambios en estructura mamaria

Método diagnóstico de imagen	Procedimientos que utilizan distintos medios (sonido, rayos x, magnetismo, etc.) para observar los tejidos y órganos del cuerpo	Cualitativa nominal	Ultrasonido de mama. Mamografía. Resonancia magnética.
Diagnóstico histológico	Depende de la estirpe celular de la cual derive el tumor	Cualitativa nominal	Ductal. Lobulillar.
Marcadores de inmunohistoquímica	Procedimiento especial de coloración con tinta que se realiza sobre tejido mamario canceroso extirpado para determinar si las células tienen receptores de hormonas en su superficie o HER 2.	Cualitativa nominal	Luminal A: ER/PR + positivo HER 2 negativo/expresión baja Ki 67 Luminal B: ER y/o PR positivo, HER 2 negativo/alta expresión Ki 67 HER 2 positivo luminal B: ER y/o PR positivo, sobreexpresión HER 2/ Ki 67 negativo No luminal HER 2 positivo: ER y PR ausentes / sobreexpresión HER 2 Triple negativo: ER y PR ausentes HER 2

			negativo.
Estadio clínico	Cantidad o grado de diseminación de cáncer en el cuerpo que se basa en la exploración física, y resultados estudios realizados de imagen y laboratorio	Cualitativa nominal	Ver Anexo 1
Metástasis	Diseminación de células cancerosas desde donde se formó el cáncer por primera vez a otra parte del cuerpo	Cualitativa nominal	Si No
Tratamiento	Conjunto de medios que se emplean para curar o aliviar una enfermedad (rae)	Cualitativa nominal	Quirúrgico Neoadyuvante/ Quirúrgico. Quimioterapia.

Análisis estadístico

En la estadística descriptiva se reportaron frecuencias y porcentajes para variables cualitativas y medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas.

En la estadística inferencial se evaluó la distribución de la muestra por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Armonk, NY: IBM Corp).

Aspectos éticos

1. Se garantizó que este estudio tenga apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, lo que brindó mayor protección a los sujetos del estudio.

2. Los procedimientos de este estudio se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, Buenas Prácticas Clínicas (GPC en inglés) y se llevó a cabo en plena conformidad con los siguientes Principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:

a. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.

b. El protocolo fue sometido a evaluación por el Comité de Investigación y Comité de Ética del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, con el código de aceptación

c. Este protocolo fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.

d. Este protocolo guardó la confidencialidad de las personas. Todos los autores firmaron una carta de confidencialidad sobre el protocolo y sus resultados de manera que garantice reducir al mínimo el impacto del estudio sobre su integridad física, mental y su personalidad.

Recursos, Financiamiento, Factibilidad.

Recursos Humanos.

El Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” cuenta con el personal capacitado para la recolección, la organización y análisis estadístico de los datos.

Factibilidad.

El presente estudio fue factible, ya que el Hospital cuenta con los expedientes clínicos de las pacientes con la patología propuesta a investigar. La experiencia y los antecedentes del grupo de investigadores técnicamente hacen factible el desarrollo del proyecto.

El Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” cuenta con el equipo básico para las actividades de soporte de la investigación: computadora con conexión a internet, impresora, hojas de papel tamaño carta y software necesario para el análisis de la información.

Bioseguridad.

El personal implicado en el estudio no manejó residuos biológicos potencialmente infecciosos.

CAPÍTULO VII.

RESULTADOS

Se incluyeron 63 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama entre 20 y 40 años. La media de edad de las pacientes fue 35.7 ± 4.2 años y la media de su índice de masa corporal de 27.2 ± 4.0 kg/m². En 14 (22.2%) identificamos el antecedente heredofamiliar de patología oncológica y 44 (69.8%) tuvieron el antecedente de haber dado lactancia materna en algún momento de su vida (Tabla 1).

Tabla 1. **Características basales de las pacientes.**

Variable	
Edad	35.7 ± 4.2
IMC	27.2 ± 4.0
Antecedentes heredofamiliares de patología oncológica	14 (22.2%)
Antecedente de lactancia materna	44 (69.8%)

El síntoma más frecuente al diagnóstico fue la autopercepción de un nódulo en la mama en 60 (95.2%) pacientes, seguido de mastalgia en 8 (12.7%), piel engrosada en 3 (4.8%), eritema en 3 (4.8%), mastitis en 1 (1.6%), pérdida de peso en 1 (1.6%) y salida de líquido por el pezón en 1 (1.6%) (Tabla 2).

Tabla 2. **Sintomatología al diagnóstico.**

Síntomas	n (%)
Autopercepción de nódulo	60 (95.2%)
Mastalgia	8 (12.7%)
Piel engrosada	3 (4.8%)
Eritema	3 (4.8%)
Mastitis	1 (1.6%)
Pérdida de peso	1 (1.6%)
Salida de líquido del pezón	1 (1.6%)

El método de diagnóstico por imagen más frecuente fue la mamografía en 59 (93.7%), mientras que se utilizó ultrasonografía mamaria en 45 (71.4%) y resonancia magnética en 1 (1.6%) (Tabla 3).

Tabla 3. **Métodos de diagnóstico por imagen**

Método diagnóstico de imagen	n (%)
Mamografía	59 (93.7%)
Ultrasonido	45 (71.4%)
Resonancia magnética	1 (1.6%)

El tipo de adenocarcinoma más frecuente fue ductal infiltrante en 57 (90.5%), seguido de lobulillar infiltrante en 3 (4.8%) y mixto infiltrante en 3 (4.8%) pacientes. De acuerdo con los marcadores histopatológicos, el tipo de adenocarcinoma más frecuente fue luminal A con receptores positivos para estrógeno y progesterona; seguido del triple negativo en 18 (28.6%); el luminal B con receptores positivos para estrógenos, progesterona y HER2/Neu en 10 (15.9%) y no luminal con receptores positivos para HER2/Neu únicamente en 4 (6.3%) (Tabla 4).

Tabla 4. Características histopatológicas e inmunohistoquímicas del adenocarcinoma de mama.

Variable	n (%)
Diagnóstico de anatomía patológica	-
Adenocarcinoma ductal e infiltrante	57 (90.5%)
Adenocarcinoma lobulillar e infiltrante	3 (4.8%)
Adenocarcinoma mixto e infiltrante	3 (4.8%)
Marcadores de inmunohistoquímica	-
Luminal A	31 (49.2%)
Luminal B	10 (15.9%)
No luminal (HER2/Neu)	4 (6.3%)
Triple negativo	18 (28.6%)

La mayoría de las pacientes fueron identificadas en estadio clínico II en 30 (47.6%), seguido de estadio III en 28 (44.4%), siendo el estadio IIIA el más frecuente de los tres (22.2%). Se identificó una paciente con estadio clínico I (4.8%), y dos pacientes (3.2%) con estadio clínico IV. En 32 (50.8%), su enfermedad presentó metástasis. El abordaje terapéutico más empleado fue quimioterapia neoadyuvante y cirugía en 54 (85.7%), mientras que en 9 (14.3%) casos se utilizó únicamente la quimioterapia (Tabla 5).

Tabla 5. Presentación clínica y abordaje terapéutico de las pacientes.

Variable	n (%)
Estadio clínico	-
I	3 (4.8%)
II	30 (47.6%)
IIIA	14 (22.2%)
IIIB	6 (9.5%)
IIIC	8 (12.7%)
IV	2 (3.2%)
Metástasis	32 (50.8%)
Tratamiento	
Quimioterapia	9 (14.3%)
Quimioterapia neoadyuvante + quirúrgico	54 (85.7%)

CAPÍTULO VIII.

DISCUSIÓN

A pesar de los avances científicos, el cáncer de mama permanece como uno de los principales problemas de salud y una de las mayores prioridades en la investigación biomédica. El cáncer de mama ha sido una de las principales neoplasias que afectan a la mujer y se cree que su incidencia y tasas de mortalidad incrementen en los próximos años, sobre todo en países en vías de desarrollo (22-26).

Recientemente, ha surgido mayor interés por investigadores hacia el cáncer de mama en la mujer joven. Existe evidencia robusta de que, en mujeres menores de 45 años, el cáncer de mama es una de las causas más frecuentes de muerte relacionadas al cáncer, principalmente en mujeres jóvenes de países en vías de desarrollo, contrario a lo que se presenta en países desarrollados, con un número desproporcionado de mujeres jóvenes que pierden la vida cada año debido a este tipo de cáncer. (26).

La definición de mujer joven varía dependiendo del escenario oncológico, siendo definido por algunos como mujeres menores de 35, menores de 40 o menores de 45 años (27). Sin embargo, muchos estudios apoyan que, en mujeres con cáncer de mama premenopáusico, la identificación de mujeres con enfermedad muy temprana (menos de 40 años) o enfermedad relativamente

temprana (entre 40 y 49 años) podría ser significativo para la asociación del cáncer de mama de inicio temprano (28, 29). Debido a la escasez de datos epidemiológicos y caracterización clínica acerca de la presentación de esta neoplasia en mujeres jóvenes mexicanas, el objetivo de nuestro estudio fue determinar las características clínicas del cáncer de mama en pacientes jóvenes, entre 20 y 40 años, atendidas en nuestro centro de referencia del noreste de México, diagnosticadas entre los años 2015 y 2020.

Identificamos a 63 pacientes que tuvieron el diagnóstico de cáncer de mama. Al momento del diagnóstico, el principal síntoma de las pacientes fue la autopercepción de un nódulo en la mama (95.2%), mientras que un porcentaje menor refirieron datos clínicos sugestivos como mastalgia, eritema, modificaciones en la piel, inflamación de la mama, pérdida de peso o secreción del pezón.

En muchos de los casos de pacientes con cáncer de mama temprano, y cáncer de mama en general, se presenta con mayor frecuencia el adenocarcinoma ductal infiltrante, y esto se presenta como una buena característica ya que tiene mejor pronóstico que el subtipo lobulillar (15,16). En nuestro trabajo, el tipo de adenocarcinoma más frecuente fue ductal infiltrante, mientras que los subtipos histológicos lobulillar y mixtos infiltrantes representaron menos del 10% del total del diagnóstico de las pacientes. Los marcadores inmunohistoquímicos juegan un rol importante en la clasificación del cáncer de mama, en la evaluación de

blancos terapéuticos y la medición del pronóstico, y con mayor frecuencia se evalúan los marcadores relacionados a los receptores de estrógenos presentes en subtipos luminal, y el marcador Her2 en el tipo Her2-enriquecido. El marcador Ki 67 representa la proliferación celular y divide a los subtipos luminales en A (baja expresión) o B (baja expresión) (17). En nuestra muestra de pacientes, el tipo de adenocarcinoma de acuerdo con los marcadores inmunohistoquímicos por orden de frecuencia son: luminal A, seguido del triple negativo, el luminal y Her2-enriquecido.

La mayoría de las pacientes fueron identificada en estadio clínico II, seguido de estadio III, siendo el estadio IIIA el más frecuente de los tres; del total de pacientes el 50 % desarrollaron metástasis.

En cuanto al tratamiento abordaje terapéutico más empleado fue quimioterapia neoadyuvante y cirugía en 85.7%, mientras que en 14.3% de las pacientes se utilizó únicamente la quimioterapia, esto por no ser candidatas a tratamiento quirúrgico. El manejo óptimo locorregional y sistémico debe ser determinado por el equipo multidisciplinario que evalúa a la paciente. El tratamiento quirúrgico es uno de los tratamientos más importantes en el manejo de las pacientes con cáncer de mama, asociado con mayor supervivencia, y es por ello que pudo ser la terapia más frecuentemente utilizada en nuestra población, similar a lo reportado en la literatura. Además, un porcentaje bajo de pacientes solamente

reciben tratamiento quimioterapéutico asociado principalmente a su pronóstico y condiciones al diagnóstico (2,3,18).

En occidente, se reporta que menos del 4% del cáncer de mama se diagnostica en mujeres menores de 35 años y en oriente, en Asia, se reportan que alrededor del 13% de las pacientes son diagnosticadas menores de 40 años, 5% menores de 35 años. Es muy importante resaltar el comportamiento del adenocarcinoma en mujeres jóvenes, que tiende a ser más agresivo que en mujeres mayores, asociado con la desafortunada pérdida de vidas cada año (30,31).

En mujeres jóvenes con cáncer de mama, existe una tendencia de una presentación de estadios avanzados al diagnóstico, con características patológicas más agresivas, una mayor tasa de tipos triple negativos o sobre expresadores de HER2, con mayor tasa de recurrencias en cualquier estadio clínico que en mujeres mayores (32). Similar a lo ya conocido, en nuestro estudio encontramos que los principales estadios al diagnóstico en mujeres con cáncer de mama son II y III, mientras que los principales tipos de adenocarcinoma son luminal A (asociado con mejor pronóstico en mujeres de edad joven) y triple negativo (33). Además, alrededor de la mitad de las pacientes incluidas en este trabajo, desarrollaron metástasis durante el curso de su enfermedad, asociado a recurrencias o progresión.

La evidencia sugiere que la edad temprana al diagnóstico de cáncer de mama representa un factor pronóstico importante de supervivencia (34) y algunos estudios han reportado que la edad joven al diagnóstico está altamente asociada con un alto riesgo de recurrencia y muerte (35,36). Existe también evidencia de que las mujeres con edades tempranas se asocian con subtipos de cáncer más invasivos y agresivos, similar a lo encontrado en nuestro trabajo, y que la aparición de receptores de HER2 y marcadores de proliferación son diferentes en este grupo etario, de forma que se cree que la eficacia de la terapia hormonal es significativamente menor en mujeres jóvenes (37,38). Las diferencias biológicas de los tumores podrían asociarse con la presentación clínica agresiva del adenocarcinoma en mujeres jóvenes (39). Las mujeres jóvenes tienen mayor probabilidad de tener recurrencias locales, tener una supervivencia menor de 5 años comparado con su contraparte mayor y tener enfermedad avanzada al diagnóstico (40-42).

Las mujeres menores de 35 años típicamente no se realizan tamizaje de cáncer de mama a menos que estén en riesgo de desarrollarlo, por esta razón, una de las principales causas asociadas al diagnóstico son las quejas de sintomatología mamaria (43), lo cual puede explicar que la mayoría de nuestras pacientes en nuestro centro hayan tenido como uno de los síntomas pivote la autoreferencia de un nódulo mamario.

Además, casi todas de las pacientes fueron diagnosticadas por medio de mamografía, mientras que casi tres cuartas partes de las pacientes requirieron el uso del ultrasonido mamario adicional o aislado para el abordaje diagnóstico, y en una paciente, se identificó la neoplasia a través de una resonancia magnética. Esto concuerda con la literatura, donde se reporta que la mamografía tiende a ser la primera prueba más frecuentemente utilizada y en muchas mujeres, con esta se realiza el diagnóstico, a pesar de las sugerencias de la realización de ultrasonografía como tamizaje en mujeres jóvenes. Además, se ha reportado que el uso de resonancia magnética mejora mucho el rendimiento diagnóstico (29), llegando a ser el estándar de oro para el diagnóstico en estas pacientes. Sin embargo, no es una herramienta tan ampliamente disponible en los centros de atención en nuestro país, comparativamente con el ultrasonido o la mamografía, por lo cual se utiliza como primera prueba de tamizaje y como la prueba más costo-efectiva en el diagnóstico de cáncer de mama.

La sensibilidad de la mamografía en esta población es menor debido a la densidad aumentada de las mamas de mujeres jóvenes, lo cual oscurece los hallazgos en la mamografía. De hecho, las mamografías no han demostrado ser clínicamente beneficiosas o costo efectivas en la evaluación de sintomatología de mama en mujeres menores de 35 años (44-47). El ultrasonido es una herramienta con mayor sensibilidad diagnóstica en mujeres jóvenes y tiene la

habilidad de discernir entre masas sólidas de quistes simples y complejos (43,47). Además, la resonancia magnética se limita principalmente a mujeres con un riesgo vital de desarrollar cáncer de mama del 20 a 25%, de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Americana de Cáncer (48). Debido a esto, el ultrasonido fue el principal método diagnóstico en nuestra población, sin embargo, a pesar de que la mamografía no se ha asociado con una alta sensibilidad diagnóstica, se utiliza como parte del abordaje rutinario de la paciente con sospecha de un nódulo mamario, lo cual contribuyó a que un alto porcentaje de nuestras pacientes tuvieran este recurso como uno de los métodos complementarios en su abordaje diagnóstico.

Existen disparidades en cuanto a la frecuencia de las características patológicas y fenotipos moleculares de los adenocarcinomas, donde se ha llegado a ver que el luminal B puede ser de los más prevalentes en ciertas poblaciones de mujeres jóvenes menores de 40 años, como se reportó por parte de Collins et al (49). De acuerdo con un estudio realizado en México en mujeres jóvenes menores de 45 años, el tipo luminal B también fue el más frecuente, en 38% de las pacientes, asociando que existe una sobre expresión de HER2 en mujeres jóvenes, lo cual se atribuye a la presentación clínica (50). Sin embargo, en otras poblaciones se ha encontrado una sobrerrepresentación de carcinomas tipo basal o triples negativos, en donde se presentan en alrededor de 25.8% de las pacientes con fenotipo triple negativo y receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y/o citoqueratina 5/6 positiva (51-53).

Por otro lado, en México, la población con fenotipo triple negativo abarca alrededor del 26% (50), incluso llega a ser del 21% en otras poblaciones (49), y en nuestro estudio, fue el segundo tipo más frecuente. A diferencia de los demás estudios (50,54), el tipo luminal A fue el más frecuente en nuestra población, mientras que en otros se reporta que puede llegar a ser el luminal o triple negativo.

La edad temprana al diagnóstico se ha vuelto uno de los principales factores independientes asociados a mayor riesgo de recaída y muerte en grandes estudios, aún con la administración de terapias más agresivas (54). Debido a que el cáncer de mama tiene una presentación diferente en mujeres jóvenes, es necesario identificar la presentación clínica de las mujeres mexicanas jóvenes menores de 40 años que lo presentan, para estar al pendiente en su evaluación clínica, realizar el diagnóstico oportuno, principalmente en mujeres con factores de riesgo o antecedentes familiares, y que ayude en la toma de decisiones costo-efectivas en este grupo poblacional.

Una de las principales limitantes de nuestro estudio fue la naturaleza retrospectiva del trabajo, lo cual limita mucho la recolección de información clínica valiosa para la caracterización de la población, así como la imposibilidad económica de muchas de las pacientes para ser sometidas a estudios más

extensos o completos para tipificar su enfermedad y verificar algunos otros patrones moleculares o de imagen que pudieran presentarse en este grupo etario con diagnóstico temprano de cáncer de mama. Sin embargo, este trabajo recolecta la información clínica de un grupo de mujeres atendidas en nuestro centro, y permite que se puedan elaborar diferentes estrategias para poder identificar tempranamente a la mujer joven con cáncer de mama, así como aportar ideas que permitan una mejora en la recuperación de datos epidemiológicos en nuestro centro en este grupo etario.

CAPÍTULO IX.

CONCLUSIÓN

Identificamos a 63 pacientes con cáncer de mama entre 20 y 40 años, con una media de edad de 35.7 años. En 22.2% se detectó antecedente heredofamiliar de patología oncológica y 69.8% habían dado lactancia materna en algún momento de su vida. El principal síntoma de las pacientes fue la autopercepción de un nódulo en la mama, en el 95.2% de las pacientes.

La mayoría de las pacientes fueron tamizadas y diagnosticadas por medio de mamografía, en 93.7%, a pesar de su baja sensibilidad reportada en la literatura, mientras que 71.4% requirieron el uso del ultrasonido mamario complementario aislado para realizar el diagnóstico.

El tipo de adenocarcinoma más frecuente fue ductal infiltrante en 90.5%. La mayoría de las pacientes fueron identificadas en estadio clínico II o III.

El fenotipo inmunohistoquímico más frecuente en esta población fue luminal A en 49.2%, seguido del triple negativo en 28.6%.

El abordaje terapéutico más empleado fue quimioterapia neoadyuvante y cirugía, en contraste con el 14.3% de las pacientes se utilizó únicamente la quimioterapia.

La presentación clínica del cáncer de mama en mujeres menores de 40 años en nuestro centro fue en estadios avanzados, y asociado con un alto porcentaje de metástasis en hasta alrededor de la mitad de las pacientes. Además, a diferencia de lo reportado en la literatura, el fenotipo luminal A fue el más frecuente.

CAPÍTULO X.

REFERENCIAS

1. Azim HA, Partridge AH. Biology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res.* 2014;16(4):1–9.
2. Radecka B, Litwiniuk M. Breast cancer in young women. *Ginekol Pol.* 2016;87(9):659–63.
3. Ribnikar D, Ribeiro JM, Pinto D, Sousa B, Pinto AC, Gomes E, et al. Breast Cancer Under Age 40: a Different Approach. *Curr Treat Options Oncol.* 2015;16(4).
4. Robles-Castillo J, Ruvalcaba-Limón E, Maffuz A, Rodríguez-Cuevas S. Cáncer de mama en mujeres mexicanas menores de 40 años. *Ginecol Obstet Mex.* 2011;79(8):482–8.
5. Collins LC, Marotti JD, Gelber S, Cole K, Ruddy K, Kereakoglow S, et al. Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(3):1061–6.
6. Guo F, Kuo Y fang, Shih YCT, Giordano SH, Berenson AB. Trends in

breast cancer mortality by stage at diagnosis among young women in the United States. *Cancer*. 2018;124(17):3500–9.

7. Liu KH, Zhang L, Chen JX, Lian CL, Wang J, He ZY, et al. Should women with early breast cancer under 40 years of age have a routine 21-gene recurrence score testing: A SEER database study. *Breast* [Internet]. 2020;49:233–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.12.013>
8. Sánchez JC, Rocha JEB, Piña VB, Sánchez GC, Erazo Valle-Solís AA, Balcázar CHF, et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. *Gac Mex Oncol*. 2017;16:7–78.
9. Roo Q, Potos SL, Le N, California B, Sur BC. COMUNICADO DE PRENSA NÚM . 462 / 20 15 DE OCTUBRE DE 2020 ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA MUNDIAL DE LA LUCHA CONTRA EL CÁNCER DE MAMA (19 DE OCTUBRE) tumores malignos son por cáncer de mama . En 2018 se registran 314 499 defunciones femeninas : 44 164. 2020;
10. Anastasiadi Z, Lianos GD, Ignatiadou E, Harissis H V., Mitsis M. Breast cancer in young women: an overview. *Updates Surg*. 2017;69(3):313–7.
11. Jones HW, Rock JA. Te Linde. *Ginecología Quirúrgica*. Wolters Kluwer 11 Ed. (Edición en español).

12. Hernández CÁ, Pérez PV, Brusint B. Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (III / V). Revista española de medicina de familia, ISSN 1138-3593, Nº. 6, 2014, págs. 326-333
13. Wen HY, Brogi E. Lobular Carcinoma in Situ. Surg Pathol Clin. 2018;11(1):123-45.
14. Allred DC. Ductal Carcinoma In Situ : Terminology , Classification , and Natural History. 2010;2010(41):134-8
15. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. Biol Res. 2017;1–23.
16. Hanby AM, Hughes TA. In situ and invasive lobular neoplasia of the breast. Histopathology. 2008 Jan;52(1):58-66. doi: 10.1111/j.1365-2559.2007.02891.x.
17. Li J, Chen Z, Su K, Zeng J. Clinicopathological classification and traditional prognostic indicators of breast cancer. Int J Clin Exp Pathol. 2015;8(May 2014):8500–5.
18. Partridge AH, Pagani O, Abulkhair O, Aebi S, Amant F, Azim HA, et al. First international consensus guidelines for breast cancer in young women

- (BCY1). Breast [Internet]. 2014;23(3):209–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2014.03.011>
19. Cárdenas-Sánchez J, Erazo Valle-Solís AA, Arce-Salinas C, Bargalló-Rocha JE, Bautista-Piña V, Cervantes-Sánchez G, et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Octava revisión. Colima 2019. Gac Mex Oncol. 2019;18(3):141–231.
 20. NCI Dictionary of Cancer Terms - National Cancer Institute [Internet]. NIH . 2020 [cited 2020 Nov 19]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>
 21. Santaballa Bertrán A. Cáncer de mama. Sociedad Española de Oncología Médica 2020. [cited 2020 Nov 19]. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama>
 22. DeSantis C, Ma J, Bryan L, Jemal A (2014) Breast cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 64(1):52–62
 23. DeSantis C, Howlader N, Cronin KA, Jemal A (2011) Breast cancer incidence rates in U.S. women are no longer declining. Cancer Epidemiol Bio-markers Prev 20:733–749
 24. Greaney ML, Sprunck-Harrild K, Ruddy KJ et al (2015) Study protocol for

Young & Strong: a cluster randomized design to increase attention to unique issues faced by young women with newly diagnosed breast cancer. BMC Public Health 31(15):37

25. Villarreal-Garza C, Aguila C, Magallanes-Hoyos MC, Mohar A et al (2013) Breast cancer in young women in Latin America: an unmet, growing burden. Oncologist 18(Suppl):26–34. doi:10. 1634/theoncologist.18-S2-26
26. Anastasiadi Z, Lianos GD, Ignatiadou E, Harissis HV, Mitsis M. Breast cancer in young women: an overview. Updates Surg 2017;69:313-17.
27. Reyna C, Lee MC (2014) Breast cancer in young women: special considerations in multidisciplinary care. J Multidiscip Healthc 29(7):419–429
28. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M (2000) Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. BMJ 320:474–478
29. Samphao S, Wheeler AJ, Rafferty E, Michaelson JS, Specht MC, Gadd MA, et al. Diagnosis of breast cancer in women age 40 and younger: delays in diagnosis result from underuse of genetic testing and breast imaging. Am J Surg 2009;198(4):538-43.

30. Lee HB, Han W (2014) Unique features of young age breast cancer and its management. *J Breast Cancer* 17(4):301–307
31. Gabriel CA, Domchek SM (2010) Breast cancer in young women. *Breast Cancer Res* 12:212
32. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G et al (2008) Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol* 26:3324–3330
33. Kian W, Fu F, Lin Y, Lu M, Chen B, Yang P, et al. The Impact of Young Age for Prognosis by Subtype in Women with Early Breast Cancer. *Scientific Reports* 2017;7:11625.
34. Han W, Kim SW, Park IA, Kang D, Kim SW, Youn YK et al (2004) Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC Cancer* 4:82
35. Anders CK, Fan C, Parker JS, Carey LA, Blackwell KL, KlauberDe-More N et al (2011) Breast carcinomas arising at a young age: unique biology or a surrogate for aggressive intrinsic subtypes? *J Clin Oncol* 29:e18–e20
36. Chung M, Chang HR, Bland KI, Wanebo HJ (1996) Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer* 77:97–

37. Kim HJ, Han W, Yi OV, Shin HC, Ahn SK, Koh BS et al (2011) Young age is associated with ipsilateral breast tumor recurrence after breast conserving surgery and radiation therapy in patients with HER2-positive/ER-negative subtype. *Breast Cancer Res Treat* 130:499–505
38. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M (2000) Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ* 320:474–478
39. Woodson AH, Profato JL, Muse KI, Litton JK et al (2013) Breast cancer in the young: role of the geneticist. *J Thorac Dis* 5(Suppl 1):S19–S26
40. Winchester DP, Osteen RT, Menck HR: The National Cancer Data Base report on breast carcinoma characteristics and outcome in relation to age. *Cancer* 1996, 78:1838-1843.
41. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, Abner A, Recht A, Vicini F, Harris JR: Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994, 12:888-894.

42. Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G, Luini A, Veronesi P, Intra M, Orecchia R, Catalano G, Galimberti V, Nol  F, Martinelli G, Goldhirsch A: Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol* 2002, 13:273-279.
43. Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ: The diagnosis of breast cancer in women younger than 40. *Breast* 2004, 13:297-306.
44. Hindle WH, Davis L, Wright D: Clinical value of mammography for symptomatic women 35 years of age and younger. *Am J Obstet Gynecol* 1999, 180:1484-1490.
45. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH: Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002, 225:165-175.
46. Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, White D, Finder CA, Taplin SH, White E: Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92:1081-1087.
47. Jackson VP: The role of US in breast imaging. *Radiology* 1990, 177:305-311.

48. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, Morris E, Pisano E, Schnall M, Sener S, Smith RA, Warner E, Yaffe M, Andrews KS, Russell CA; American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group: American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007, 57:75-89.
49. Collins LC, Marotti JD, Gelber S, Cole K, Ruddy K, Konecny S, et al. Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131:1061-1066.
50. Alvarado-Cabrero IV-CR, Barroso-Bravo S (2011) Breast cancer in Mexican women younger than age 45 years. A clinicopathologic study of 1,320 cases. *Mod Pathol* 24:26A
51. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K et al (2006) Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Jama* 295(21):2492–2502
52. Carvalho FM, Bacchi LM, Santos PP, Bacchi CE (2010) Triple negative breast carcinomas are a heterogeneous entity that differs between young and old patients. *Clinics (Sao Paulo)* 65(10):1033–1036

53. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT et al (2006) Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Mod Pathol 19(2):264–271

54. Sabiani L, Houvenaeghel G, Heinemann M, Reyat F, Classe JM, Cohen M, et al. Breast cancer in young women: Pathologic features and molecular phenotype. The Breast 2016;29:109-116.

CAPÍTULO XI.

ANEXOS

Anexo 1. Estadificación clínica del cáncer de mama

Estadio 0 o carcinoma in situ:

Carcinoma lobulillar in situ: lesión en la que hay células anómalas en el revestimiento del lobulillo. Raramente se convierte en cáncer invasor pero aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama tanto en la mama de la lesión como en la contralateral.

Carcinoma ductal in situ o carcinoma intraductal: lesión en la que hay células anómalas en el revestimiento de un conducto. No es una lesión invasiva pero si se deja evolucionar, puede convertirse en un carcinoma infiltrante o invasor.

Estadio I.

El tumor mide menos de 2 cm y no se ha diseminado fuera de la mama.

Estadio II. Incluye cualquiera de los siguientes:

El tumor mide menos de 2 cm pero ha afectado a ganglios linfáticos de la axila.

El tumor mide de 2 a 5 cm (con o sin diseminación ganglionar axilar).

El tumor mide más de 5 cm pero no ha afectado a los ganglios linfáticos axilares.

Estadio III o localmente avanzado. A su vez se divide en:

Estadio IIIA. Incluye los siguientes:

El tumor mide menos de 5 cm y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares de forma palpable o a los ganglios situados detrás del esternón.

El tumor mide más de 5 cm y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares o a los ganglios situados detrás del esternón.

Estadio IIIB.

Es un tumor de cualquier tamaño que afecta a la pared del tórax o a la piel de mama.

Estadio IIIC. Es un tumor de cualquier tamaño con:

Afectación de más de 10 ganglios axilares.

Afectación de ganglios axilares y de ganglios situados detrás del esternón.

Afectación de ganglios situados por debajo o por encima de la clavícula.

Estadio IV

El tumor se ha diseminado a otras partes del cuerpo.

(20)

CAPÍTULO XII.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the most frequent cancer in women, in 25%. Young breast cancer patients are diagnosed before 40 years, although its incidence is rare. The identification of Young patients is clinically important as this age group presents certain biological differences and requires a special type of care. Typically, breast cancer in Young women is more aggressive, has a less favorable prognosis and worse survival compared to older women.

Objective: To determine the clinical characteristics of Young breast cancer patients.

Material and methods: We performed an observational, transversal, descriptive and retrospective study in patients between 20 and 40 years with a breast cancer diagnosis in the Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" between January 2015 and October 2020. We excluded patients attended in another center of with incomplete clinical history. The data was archived in an Excel sheet, where patients were grouped by age and we obtained hereditary oncological information, BMI, number of pregnancies, in case of have a previous pregnancy, if they gave breast milk, their clinical symptoms, histological diagnosis, clinical stage, immunohistochemical markers, if they presented metastasis at diagnosis and treatment.

Results: We identified 63 patients (clinical history) of patients with breast cancer between 20 and 40 years, with a mean age of 35.7. Their main symptom was self-perception of a breast nodule in 95.2%. The majority of patients were

diagnosed with mammography (93.7%), while 71.4% required ultrasound. The most frequent type of adenocarcinoma was ductal infiltrative in 57 (90.5%) and the most frequent phenotype was luminal A in 31 (49.2%), followed by triple-negative in 18 (28.6%). Most patients were identified in stage II (47.6%) or III (44.4%), and the most frequent treatment management was neoadjuvant chemotherapy and surgery in 54 (86.7%).

Conclusions: The clinical presentation of breast cancer in women younger than 40 years in our center was in advanced stages, and associated with a high percentage of metastasis (50.8%). Luminal A phenotype was most frequent.

Keywords: Early-onset breast cancer; Young women; breast cancer.

CAPÍTULO XIII.
RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

DEBANHI GABRIELA BARRIOS ALMAGUER

Candidato para el Grado de Especialidad en Ginecología y Obstetricia

Tesis: PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL CÁNCER DE
MAMA EN PACIENTES MENORES DE 40 AÑOS

Campo de Estudio: Ciencias de la salud

Datos personales: Nacida en Rio Bravo, Tamaulipas 23 de marzo 1990

Hija de Julio Cesar Barrios Sánchez y Rosa Margarita Almaguer Pecina.

Educación: Egresada de Facultad de medicina, Universidad Autónoma de
Nuevo León. Monterrey, Nuevo León, 2008-2014

Especialidad en Ginecología y Obstetricia, Universidad Autónoma de Nuevo
Leon, Hospital José Eleuterio González, 2018-2021